

ска, удобных прогностических маркеров, новых мишеней для терапии и профилактики расстройства. Дифференцированный подход к лечению различных симптоматических паттернов в клинической структуре шизофрении приближает современную психиатрию к уровню индивидуализированной медицины.

Выводы

Психопатологическая структура шизофрении на этапе клинического исхода заболевания включает в себя 3 независимые симптоматические дименсии: позитивные симптомы, дезорганизацию, негативные симптомы.

Дименсия дезорганизации при шизофрении должна анализироваться отдельно, в качестве самостоятельного симптоматического паттерна, необязательно сопровождающего психотическую продукцию, либо нарастание негативной симптоматики в клинической картине заболевания.

Использование дименсиональной модели шизофрении в научных исследованиях является необходимым методологическим стандартом, поскольку позволяет анализировать клинически гомогенные выборки и способствует более объективной оценке обнаруженных взаимосвязей.

Выделение психопатологических дименсий шизофрении основано на эмпирическом подходе и требует разработки соответствующих теоретических положений и научно обоснованных предпосылок для дифференцированного подхода к их лечению и профилактике.

Литература

1. Наследов, А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. – СПб.: Питер, 2005. – 416 с.
2. Bilder, R. Symptomatic and neuropsychological components of defect states / R. Bilder [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 1985. – Vol. 11. – P. 409–19.
3. Liddle, P. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive–negative dichotomy / P. Liddle // *Br. J. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 151 (2). – P. 145–151.
4. Andreasen, N. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus / N. Andreasen [et al.] // *The American Journal of Psychiatry.* – 2005. – № 162. – P. 441–49.
5. Hopper, K., Harrison, G., Janca, A., Sartorius, N. Recovery from schizophrenia. An international perspective. A report from the WHO collaborative project, the international study of schizophrenia. Oxford University press; 2007.

Объедков В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Обоснование патогенетически значимых мероприятий, направленных на снижение частоты госпитализаций пациентов с шизофренией (итоги собственных исследований)

Известно, что около 90% бюджетных средств, выделяемых на борьбу с шизофренией, потребляются лечебными учреждениями стационарного типа, что обусловлено частыми госпитализациями хронически больных лиц и долгими сроками их лечения. Как правило, количество лиц с частыми госпитализациями составляет небольшую часть от общего количества пациентов стационара (около 10%), однако их лечение обходится учреждению в 10 раз дороже и «поглощает» около 1/3 больничного бюджета, выделяемого на лечение шизофрении [1]. Именно поэтому данная категория потребителей психиатрической помощи на протяжении последнего десятилетия явилась объектом множества клиничко-эпидемиологических исследований, анализирующих клинико-биологические особенности шизофрении у таких лиц, а также особенности их социального функционирования. Проблема частых госпитализаций (ЧГ) пациентов в стационар имеет как медицинские, так и социальные причины, что нашло отражение в двух соответствующих гипотезах. Клиническая гипотеза объясняет ЧГ частыми рецидивами заболевания, прогрессирующим нарастанием апато-абулического дефекта. Поведенческая гипотеза (labeling theory) ЧГ предполагает, что независимо от тяжести психопатологической симптоматики ключевым моментом, обуславливающим ЧГ, является поведение пациента и степень толерантности к нему общества. Роль биологических факторов в ЧГ исследована недостаточно. В статье представлены собственные данные клиничко-биологических исследований разных лет пациентов с шизофренией с разной частотой госпитализаций и идеи по снижению частоты их госпитализаций.

Стоимость лечения небольшой группы больных шизофренией с частыми и сверхчастыми госпитализациями (16,2%) сопоставима со стоимостью лечения

редко поступающих в стационар (83,8%) и составляет в РНПЦ психического здоровья около двух млн USD в год. Из этого следует, что разработка комплекса мероприятий по профилактике, лечению и реабилитации небольшой группы пациентов (16,2%) с шизофренией с частыми и сверхчастыми госпитализациями с целью численно уменьшить эту группу в перспективе даст непропорционально ощутимый экономический эффект.

Непрямые расходы на одного госпитализированного пациента с шизофренией составляют 152,7 млн руб/год (50,1 тыс. USD). Эти расходы почти целиком представляют собой стоимость нереализованной трудоспособности. Следовательно, мероприятия, направленные на снижение инвалидности, наиболее перспективны для снижения стоимости шизофрении и перспективно выгодны для государства.

Пациенты с редкими госпитализациями представляют собой смешанную по полу группу без общей психопатологической отягощенности с началом болезни после 20 лет. Ни один из клинических симптомов или социодемографических признаков не является популяционно специфичным для этой группы. Пациентов со сверхчастыми госпитализациями объединяет их принадлежность к мужскому полу (ОШ=5,048, 95%-й ДИ 2,68–9,47, $p<0,001$) и раннее начало болезни до 20 лет (среднее стандартное отклонение ССО=2,124, 95%-й ДИ 0,90–0,34). Характерным для пациентов этой группы является связь с наследственной отягощенностью психическими расстройствами (ОШ=4,78, 95%-й ДИ=3,03–7,56, $p<0,001$). В клинической картине наблюдается в качестве существенной особенности алогия (ССО=7,22, 95%-й ДИ 7,62–6,821). Пациенты с частыми госпитализациями представляют собой смешанную по полу группу без общей психопатологической отягощенности с началом болезни после 20 лет. Для пациентов с частыми госпитализациями популяционно образующим является дезорганизация речи и мышления (ССО=2,218, 95%-й ДИ=2,426–2,100).

Для пациентов с шизофренией с тяжелыми исходными состояниями при шизофрении характерно увеличение размеров желудочковой системы головного мозга (ЖМИ $>0,05$ в ед. мм I-экранного изображения) (d Козна – 0,4, $p=0,01$, 1 – Я мощность полученных результатов 0,8). Между размерами желудочковой системы головного мозга и клиническими признаками тяжелых исходов шизофрении (апатией – абулией и алогией) имеет место очевидная связь (F Фишера=3,2; $p<0,05$). Тяжесть исходов пациентов с шизофренией детерминирована интенсивностью процесса потери головным мозгом протонной плотности (F Фишера=10,63, $p<0,05$), что связано с прогрессирующей дегидратацией головного мозга. Так как расширение желудочковой системы головного мозга с признаками прогрессирующей с возрастом дегидратации говорит о прогрессирующей нейродегенерации пациентов с шизофренией с тяжелым исходом болезни, в качестве патогенетически значимого меропри-

ятия следует обозначить возвращение к опыту назначения пациентам с шизофренией, имеющим прогностические признаки неблагоприятного исхода, комплекса лекарственных средств, применяемых при первично-атрофических болезнях головного мозга. При этом следует организовать мероприятия в формате клинических испытаний лекарств по изучению клинической эффективности такого лечения. Проведение МРТ-исследования головного мозга и расчеты размеров ЖМИ пациентам с шизофренией в стационарах клинически обоснованы предикцией экстрапирамидной симптоматики для коррекции терапии. Учитывая, что риск экстрапирамидных симптомов при ЖМИ $>0,05$ мм I-экранного изображения крайне высок (акатизии F Фишера=4,26, $p<0,01$, дискинезии F Фишера=15,22, $p<0,01$ и дистонии F Фишера=9,6, $p<0,01$), таким пациентам с шизофренией не следует назначать антипсихотики с высоким риском возникновения экстрапирамидной симптоматики. У пациентов с неблагоприятным, тяжелым исходом МРТ-признаки воспалительного процесса придаточных пазух носа обнаруживаются достоверно чаще (χ^2 6,5, $p<0,01$). Полученные данные позволяют обоснованно говорить о том, что инфекционное поражение средней зоны лицевого отдела черепа пациентов с шизофренией является фактором риска более тяжелых исходов при шизофрении. В силу открывшихся обстоятельств в качестве патогенетически значимых мероприятий для профилактики тяжелых исходов при шизофрении рекомендуем периодически проводить МРТ-исследование лицевой части черепа пациентов для своевременной диагностики и лечения инфекционно-воспалительных процессов в этой области [2].

Отягощенный акушерский анамнез является умеренным предиктором тяжелого исхода шизофрении (χ^2 с поправкой Йетса=4,09, $p<0,001$; d Козна=0,443; ОШ=3,4, 95%-й ДИ=1,18–9,76). Осложнения в родах являются умеренным предиктором тяжелого исхода шизофрении: χ^2 с поправкой Йетса 4,2, $p<0,001$; d Козна=0,417; ОШ=4,5, 95%-й ДИ=1,21–16,75). Осложнения в родах и осложненный акушерский анамнез следует рассматривать как прогностически валидный, мощный, неблагоприятный для прогноза исхода болезни признак (тест Мантеля – Ханзеля: χ^2 с поправкой Йетса $p<0,001$, d Козна=0,61; ОШ=4,5, 95%-й ДИ=1,21–16,75). Длительность периода изгнания в течение родов матерей лиц, заболевших шизофренией, имеет сильную статистическую связь с акатизией в структуре экстрапирамидных осложнений терапии (F Фишера=4,9, $p<0,05$) и с алогией (F Фишера=3,07, $p<0,001$) в клинической картине исходных состояний пациентов с шизофренией. Затяжные и стремительные роды утяжеляют исходы шизофрении ввиду комплекса причин, актуализирующихся при стремительных родах и избыточно длительном периоде изгнания. С большой степенью вероятности с опорой на источники литературы можно предположить, что речь идет о травматическом повреждении

головки плода при стремительном или затянувшемся периоде изгнания родов. Отягощенный акушерский анамнез, осложнения в родах и более тяжелые исходы шизофрении являются связанными друг с другом событиями, вмешательство в последовательную цепь которых требует взаимодействия врачей разных специальностей. Полагаясь на полученные данные, патогенетически значимыми считаем следующие мероприятия. В практическом здравоохранении важно закрепить концепт «Общая психопатологическая отягощенность». Это необходимо для того, чтобы через скрининг осуществлять контроль течения беременности женщин, чье потомство уязвимо в отношении психических расстройств с тяжелым исходом. Для психопатологически отягощенных беременных женщин следует пересмотреть условные нормативы по ведению беременности и родов. Первородящим психопатологически отягощенным рожаящим женщинам рекомендовать в качестве ориентира для периода изгнания родов временной период, равный 25–30 мин.

Детерминантами сверхчастых госпитализаций при шизофрении следует считать тип индивидуального профиля функциональной асимметрии (ИПФА) с латерализацией функций движения рук и слуха в пределах одного полушария, при которой коэффициент правой руки (КПР) больше коэффициента правого уха (КПУ) не более чем в 5 раз (ОШ=3,04, 95%-й ДИ 1,24–3,02) и инвертированный 6-й тип (ОШ=2,54, 95%-й ДИ=2,24–3,62). Симптомы психотизма в большей степени сопряжены с увеличением правосторонней асимметрии слуха. Значения КПР (и КПУ) отрицательно коррелируют с негативными симптомами (R Спирмана –0,246, $p < 0,01$ и –0,253, $p < 0,01$). Преобладание амбидекстрии в группе пациентов с выраженной негативной симптоматикой дает основание утверждать, что дефицитарные симптомы сопряжены с симметричной или левосторонней асимметрией функции движения рук. Типы ИПФА при КПР/КПУ от 1 до 5 в одном полушарии являются умеренным протективным признаком благоприятного исхода шизофрении, вариант КПР/КПУ=0 (симметрично-латеральная инверсия) – признак неблагоприятного исхода (ОШ=0,22, 95%-й ДИ 0,11–0,43). В тяжести исходных состояний при шизофрении главное место занимает симметричный паттерн. Одинаковое распределение функций между полушариями мозга приводит к разобщенности, замкнутости, неполноценному функционированию полушарий, что детерминирует более тяжелый итог болезни. Учитывая обнаруженную пластичность, подвижность количественных характеристик ИПФА в результате нейрокогнитивного тренинга, следует оценить его как патогенетически значимое мероприятие, направленное на улучшение количественных показателей межполушарной асимметрии, являющихся патопластической почвой тяжелых исходов болезни. Целесообразно прицельно проводить занятия по нейрокогнитивному тренингу у тех

пациентов с шизофренией, у кого имеется 5-й тип ИПФА (симметрично-латеральная инверсия КПР/КПУ=0) [3].

В геноме пациентов с шизофренией с тяжелыми исходами обнаружено статистически значимое преобладание полиморфных локусов генов CYP2D6 – CYP2D6*4 (rs 3892097) ($\chi^2=19,62$; ОШ wt/wt 3,44; 95%-й ДИ 1,95–6,06; $p < 0,0001$), MTHFR – C677T (rs 1801133) ($\chi^2=15,8$; ОШ T/T 2,63; 95%-й ДИ 1,52–4,54; $p < 0,0001$), MDR1 – C3435T (rs1045642) (ОШ C/C 2,37; 95%-й ДИ 1,31–4,29; $p < 0,01$), являющихся минорными аллелями этих генов. Экспансия минорных аллелей в геноме пациентов делает их несостоятельными справляться с метаболическими нагрузками в связи биотрансформацией АП. Данное обстоятельство играет ключевую роль в низких итоговых результатах лечения этих пациентов. Минорные аллели полиморфных локусов генов COMT (Val108Met, rs4680) ($\chi^2=0,81$, $p > 0,05$) и DRD2 (TaqI A, rs1800497) ($\chi^2=0,2$, $p > 0,05$) одинаковым образом распределены среди пациентов с шизофренией с разными по тяжести исходными состояниями. Это говорит о том, что неблагоприятный исход при шизофрении обусловлен не столько нейрометаболическими процессами (особенностями обмена дофамина), сколько процессами элиминации ксенобиотиков: окисления ксенобиотиков, фолатного обмена, транспорта ЛС через биологические препятствия (мембраны эпителиальных клеток). Это позволяет искать причинность низких результатов терапии шизофрении в области фармакокинетики АП и рассчитывать на улучшение качества лечения прежде всего изменениями режима дозирования АП. Тем не менее, патогенетически оправданным для решения вопроса о первичности изменений в лекарственной терапии шизофрении конкретного пациента (изменения в режиме дозирования или замена ЛС) является генетический анализ аллельного полиморфизма всех ключевых генов, контролирующих метаболизм АП. При мутациях в генах COMT (Val108Met, rs4680) и DRD2 (TaqI A, rs1800497) патогенетически оправданным является устранение причинности низкой результативности лечения заменой ЛС. Носителям аллеля CYP2D6*4 патогенетически оправданным является назначать более низкие дозы CYP2D-зависимых ЛС: на j ниже для гетерозигот и S – для гомозигот по CYP2D6*4. Аллель T локуса rs1801133 гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) оправдывает назначение пациентам с шизофренией с низкими результатами терапии фолиевой кислоты. При варианте 3435T гена MDR1 (гликопротеин P) причинность низкой результативности кроется в биодоступности АП и может быть устранена изменением режима дозирования ЛС [4].

Экспериментальные данные о плазменных концентрациях амитриптилина соответствуют результатам терапии шизофрении АП. Наилучшие результаты терапии пациентов с шизофренией АП соответствуют диапазону значений AUC амитриптилина, примененного в дозе 50 мг в качестве тест-субстрата,

от 360 до 868 нг/мл·час. Удовлетворительный исход/результат лечения пациентов с шизофренией соответствует плазменным концентрациям амитриптилина (тест-субстрата антипсихотиков) в условно среднем диапазоне $M \pm 2u$ ($AUC \leq 860$ нг/мл·час и $AUC \geq 360$ нг/мл·ч), соответствующим нормальному типу метаболизма АП. Тяжелые исходы соответствуют предельным значениям плазменной концентрации тест-субстрата \geq и $< M \pm 2u$ ($AUC \geq 860$ нг/мл·час и $AUC \leq 360$ нг/мл·час), соответствующим медленному и быстрому типу метаболизма АП ($\chi^2 9,81$; $p \leq 0,05$; ОШ 4,16; 95%-й ДИ 2,2–6,4), т.е. качество исходов находится в прямой зависимости от типа метаболизма АП и является худшим у атипичных метаболитаторов. Для достижения лучшего результата терапии шизофрении тип метаболизма пациента может быть протестирован значениями плазменной концентрации амитриптилина, что позволит выбрать адекватную ему направленность режима дозирования АП [5].

Литература

1. Обьедков, В.Г. Клинико-эпидемиологический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями / В.Г. Обьедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – №1. – С. 26–35.
2. Сакович, Р.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга больных шизофренией разного возраста. /Р.А. Сакович, В.Г. Обьедков// Здравоохранение. – № 3. – 2005. – С. 35–38.
3. Тетеркина, Т.И. Модели нарушения познавательных процессов при шизофрении в аспекте функциональной асимметрии головного мозга/ Т.И. Тетеркина, В.Г. Обьедков, А.П. Гелда, А.М. Тумаш // Вестник Белорусской психиатрической ассоциации. – № 14. – 2008. – С. 91–99.
4. Обьедков, В.Г. Прогноз экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса CYP2D6*4 системы цитохрома P-450/ В.Г. Обьедков, И.М. Голоенко// Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 29–36.
5. Обьедков, В.Г. Динамика плазменной концентрации амитриптилина у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии антипсихотиками: прикладные аспекты/ В.Г. Обьедков //Военная медицина. – 2014. – № 3. – С. 124–131.

Павлов К.И., Копытов А.В., Титов Л.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Выявление экспрессионных маркеров тяжелых форм течения алкогольной зависимости с помощью технологии ДНК-биочипов (микроээррэй)

Хроническая интоксикация этанолом отражается и на психическом здоровье, и на соматическом состоянии пациента. Среди лиц, страдающих синдромом алкогольной зависимости (САЗ), большинство индивидов имеют семейную наследственность по зависимости от алкоголя [1]. Тем не менее, наличие статических (генотипических) признаков не является достаточным маркером для выявления лиц с предрасположенностью [1, 2]. Однако наличие той или иной низкофункциональной (дефицитной) аллели не гарантирует формирования клинического симптомокомплекса, потому что в патогенезе участвует еще и количественный фактор. Для развития синдрома алкогольной зависимости необходимо формирование ряда физиологических порочных кругов и определенное «накопление», аккумуляция эффекта, которая результируется в стойких метаболических нарушениях. Эти нарушения выражаются в виде стойкого изменения экспрессии ряда генов, связанных с энергетическим метаболизмом, апоптозом и обменом кальция, относящихся к группе генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes), экспрессирующихся на определенном уровне во всех соматических клетках. Прижизненное исследование экспрессии генов структурами ЦНС возможно только при получении остаточного материала после нейрохирургических вмешательств, проводимых по другим поводам. Поэтому основным материалом для экспрессионного анализа являются клетки периферической крови.

Цель исследования: выявить стойкие экспрессионные изменения, возникающие при тяжелых формах алкогольной зависимости, связанные со стойкими изменениями клеточного метаболизма.

Материалы и методы. Дизайн исследования – мультицентровое наблюдательное аналитическое кросс-секционное исследование методом «случай – контроль» с направленным подбором групп. Для достижения поставленных целевых задач исследования методом направленного отбора сформирова-